

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

N°... 835

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR
LOUBIÈRE Bernard
né à NAUCELLE (Aveyron)

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 1969

Test
à la tyramine

Président : M. MILLIEZ, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552226_0023

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1969

N°...

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

LOUBIÈRE Bernard

né à NAUCELLE (Aveyron)

Présentée et soutenue publiquement le 24 Juin 1969

Test
à la tyramine

Président : M. MILLIEZ, Professeur

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

1957

12345

12345

DOCTORAL IN MEDICINE

12345

12345

12345

12345

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY



12345

12345

12345

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE (R.), DECHAUME (M.), GAILLARD (H.), GAUDARD D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LEVY (Mlle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (4.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHI (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN Georges BROUET

1er ASSESSEUR Daniel BARGETON

2ème ASSESSEUR Jean GOSSET

A. - Chaires de sciences fondamentales

Anatomie	M. DELMAS (A.)
-	M. HUARD (P.)
à titre personnel	M. CABROL (Ch.)
-	M. OLIVIER (G.)
Anatomie et cytologie pathologique	M. DELARUE (J.)
à titre personnel	M. NEZELOF (Ch.)
-	M. ORCEL (L.)
Biochimie médicale	M. JAYLE (M. F.)
-	M. DESGREZ (P.)
-	M. POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	M. SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	M. CARTIER (P.)
-	M. DREYFUS (J. Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	M. BOURLIERE (F.)
-	M. HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	M. BUGNARD (L.)
-	M. DJOURNO (A.)
-	M. DOGNON (A.)
à titre personnel	M. KELLERSHOHN (L.)
-	M. GOUGEROT (L.)
-	M. ROUCAYROL (J. Cl.)
Cancérologie expérimentale	M. MATHE (G.)
Génétique fondamentale	M. LEJEUNE (J.)
Histologie et embryologie	M. GOUJARD (R.)
-	M. TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	M. RAGADOT (J.)
Microbiologie	M. FASQUELLE (R.)
Bactériologie et virologie	M. TOURNIER (P.)
à titre personnel	M. BARBIER (P.)
Parasitologie	M. LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	M. MERKLEN (F. P.)
à titre personnel	M. LOEPER (J.)
Pharmacologie	M. BOISSIER (J. R.)
-	M. LECHAT (P.)
Physiologie	M. BARGETON (D.)
-	M. MALMEJAC (J.)
-	M. PARROT (J.)
à titre personnel	M. DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	M. SCHERRER (J.)

B. - Chaires de sciences cliniques

1º) - Médecine

Biologie médicale	M. FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	M. COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	M. BOYER (J.)

Médecine du Travail	M. DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	M. DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	M. BRUMPT (L. C.)
Pathologie médicale	M. BUGÉ (A.)
- -	M. BRICAIRE (H.)
- -	M. CORNET (A.)
- -	M. HOUSSET (E.)
- -	M. LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	M. AZERAD (E.)
- -	M. BOUR (H.)
- -	M. BROCARD (H.)
- -	M. CAROLI (J.)
- -	M. FACQUET (J.)
- -	M. LAMBLING (A.)
- -	M. LAUNAY (Cl.)
- -	M. PAYET (M.)
- -	M. PERRAULT (M.)
- -	M. SIGUIER (F.)
- -	M. WORMS (R.)
- -	M. BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	M. TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	M. MAURICE (P.)
Thérapeutique	M. LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	M. MARCHE (J.)

CHAIRES DE CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)		M. LENEGRÉ (J.)	
- (Broussais)		M. SOULIE (P.)	
Clinique dermatologique (Saint Louis)		M. DUPERRAT (F.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint Louis)		M. DEGOS (R.)	
Clinique endocrinologique (Pitié)		M. DECOURT (J.)	
Clinique des maladies infectieuses (Claude - Bernard)		M. MOLLARET (P.)	
à titre personnel		M. BASTIN (R.)	
Cliniques des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte Anne)		M. DELAY (J.)	
à titre personnel (neuro-psychiatrie)		M. PICHOT (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		M. CASTAIGNE (P.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)		M. GARCIN (R.)	
à titre personnel		M. LHERMITTE (F.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		M. MICHAUX (L.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)		M. BERNARD (J.)	
à titre personnel (hématologie)		M. ANDRÉ (R.)	
-		M. BOUSSER (J.)	
-		M. DREYFUS (B.)	
Cliniques médicales	Bicêtre		M. DEPARIS (M.)
	Broussais		M. MILLIEZ (P.)
	Cochin		M. PEQUIGNOT (H.)
	Hôtel - Dieu		M. BARIÉTY (M.)
	Pitié		M. DREYFUS (G.)
	Saint - Antoine		M. BOUDIN (G.)
-		M. CONTE (M.)	
-		M. KOURILSKY (R.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		M. JUSTIN - BESANCON (L.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint - Antoine)		M. LEMAIRE (A.)	
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine - Chantin)		M. DOMART (A.)	
Séméiologie médicale (Lariboisière)		M. BOUVRAIN (Y.)	
- (Pitié)		M. RAMBERT (P.)	
- (Rothschild)		M. WOLFROMM (R.)	
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)		M. DEBRAY (Ch.)	
à titre personnel		M. GIBERTON (A.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		M. DEROT (M.)	
Clinique néphrologique (Necker)		M. HAMBURGER (J.)	
à titre personnel		M. RICHEL (G.)	
-		M. CROSNIER (J.)	
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		M. ROYER (P.)	
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		M. MOZZICONACCI (P.)	
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		M. MARIE (J.)	

Clinique de pédiatrie (Trousseau)	M. BRISSAUD (H.)
à titre personnel	M. LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et puériculture (Saint Vincent de Paul)	M. THIEFFRY (S.)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	M. LAPLANE (R.)
à titre personnel	M. POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	M. BROUET (G.)
à titre personnel	M. KREIS (B.)
	M. MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	M. GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	M. LEDOUX-LEBARD (M.)
	M. LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	M. DESGREZ (H.)
à titre personnel	M. FISCHGOLD (H.)
	M. TUBIANA (M.)
	M. CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	M. DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologie (Lariboisière)	M. SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	M. GAULTIER (M.)

2^o - Chirurgie

Anesthésiologie	M. VOUREC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	M. LAURENCE (G.)
	M. KUSS (R.)
	M. N
à titre personnel	M. RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	M. MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	M. MONSAINGEON (A.)

CHAIRES DE CLINIQUES :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	M. DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	M. REDON (H.)	
à titre personnel	M. BREHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales	Beaujon	M. LORTAT-JACOB (J. L.)
		M. BAUMANN (J.)
	Cochin	M. LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	M. PATEL (J.)
	Saint-Antoine	M. GOSSET (J.)
	Salpêtrière	M. SICARD (A.)
Tenon	M. OLIVIER (Cl.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	M. ROUX (M.)	
Sémiologie et clinique chirurgicale (Broussais)	M. POILLEUX (F.)	
(St Louis)	M. DEBEYRE (J.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	M. MERLE d'AUBIGNE (R.)	
-	(Foch)	M. PADOVANI (P.)
-	(Beaujon)	M. CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond Poincaré)	M. JUDET (R.)	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	M. FEVRE (M.)	
à titre personnel	M. CHIGOT (P. L.)	
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	M. DUBOST (Ch.)	
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	M. MATHEY (J.)	
à titre personnel	M. GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)	
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	M. HUGUIER (J.)	
Clinique obstétricale (Baudelocque)	M. LEPAGE (F.)	
(Saint - Antoine)	M. MERGER (R.)	
Clinique obstétricale et gynécologique (Port - Royal)	M. VARANGOT (J.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	M. DAVID (M.)	
à titre personnel	M. LEBEAU (J.)	
Clinique ophtalmologique (Cochin)	M. BREGEAT (P.)	
(Hôtel - Dieu)	M. OFFRET (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	M. AUBRY (M.)	
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	M. CERNEA (P.)	
Clinique urologique (Cochin)	M. ABOULKER (P.)	
-	(Necker)	M. GOUVELAIRE (R.)

C. - Professeurs sans chaires

Anatomie	M. GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	M. GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	M. CHRISTOL (D.)
Bactériologie	M. LE MINOR (L.)
Biochimie médicale	{ M. CARTIER (P.) M. GONNARD (P.) M. NORDMANN (J.)
Chirurgie	M. CERBONNET (G.)
Hématologie	{ M. BESSIS (M.) M. BILSKI - PASQUIER (G.)
Hygiène	M. BLANCHER (G.) Mme CORRE-HURST (L.)
Médecine légale	{ M. CECCAL (P.) M. HADENGUE (A.) M. FOURNIER (E.)
Médecine générale	M. AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses	M. DUPONT (V.)
Neuro-Psychiatrie	M. TARDIEU (G.)
Pédiatrie	M. ROSSIER (A.)
Physique médicale	{ M. COURSAGET (J.) M. GREMY (F.) M. PELLERIN (P.)
Physiologie	{ M. DURAND (J.) M. GIRARD (Fr.) M. HUGELIN (A.)
Stomatologie	Mme CHAPUT (A.)
Pharmacologie	M. SCHMITT (H.)

D. - Professeurs détachés dans les universités étrangères

Pathologie chirurgicale	M. RUDLER (J.) Pr. s. ch.
-------------------------------	---------------------------

E. - Professeurs associés

Hormonologie	M. MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie	M. SCHWARTZ (D.)
Néphrologie	M. MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Melle CHANTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	{ Mme FORGET (F.) Melles DUMAITRE (P.), - LAURENT (H.), - LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	{ Mme CONTET (J.) Melles DUROZOY (M. F.) - ROBERGE (D.) - LE QUANG LINH (G.) - REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de mon frère, JEAN - FRANÇOIS

A MES PARENTS

A MONIQUE ma femme
 et à mon fils, STÉPHANE

A MON FRÈRE ET A MES SOEURS

A NOS FAMILLES

A MES AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur MILLIEZ

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu accepter de juger ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur HERBEUVAL

A Messieurs les Professeurs agrégés :

MORNEX

SUC

TCHERDAKOFF

A Monsieur le Docteur GUEDON

*Qui ont bien voulu permettre au Laboratoire
MERCK SHARP & DOHME de nous confier les do-
cuments cliniques faits dans leurs services.*

*Qu'ils en soient ici remerciés avec le témoi-
gnage de notre respectueuse gratitude.*

A Madame le Docteur SFARTI

Qui a bien voulu me confier les documents du Laboratoire MERCK, SHARP & DOHME

Qu'elle trouve ici l'expression de mon profond respect et de mon immense reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LOUVEAU

Dont j'ai pu apprécier la qualité de l'enseignement et l'humanisme de la culture.

Il m'a guidé pendant un an et m'a aidé à mieux comprendre les malades.

Qu'il trouve dans cette thèse le témoignage de mon respectueux et sincère attachement.

TEST A LA TYRAMIDE

INTRODUCTION

= = = = =

Les phéochromocytomes sont responsables de 0,5 % à 0,7 % des hypertensions artérielles. Leur grand intérêt vient de ce qu'ils constituent une cause souvent curable d'hypertension. Ces tumeurs se développent à partir de cellules sympathiques, médullo-surrénales le plus souvent : on les appelle aussi tumeurs chromaffines. Certains réservent le nom de "phéochromocytomes" aux tumeurs développées dans la médullo-surrénale ; celles dont le siège est extra-surrénal seraient alors des paragangliomes. Leurs cellules sont capables de sécréter des amines pressives.

En 1886, FRAENKEL décrit une tumeur des deux surrénales accompagnée de modifications réno-vasculaires causées par l'hypertension artérielle. Quant à la première description anatomoclinique valable du phéochromocytome, elle date du 23 juin 1922, date à laquelle LABRE, TIENEL et DOUMER décrivent un cas d'hypertension artérielle paroxystique en rapport avec une tumeur surrénale.

Voici cette observation résumée :

Une femme de 28 ans présente des crises solaires faites de vomissements, de malaises avec refroidissement des extrémités, pâleur et angoisse. Les troubles digestifs, bientôt accompagnés de douleurs épigastriques, durent de une à trois heures. Lorsqu'ils cessent, apparaissent des palpitations avec tachycardie, vaso-dilatation de la face et du cou, sueurs profuses ainsi qu'une grande asthénie. La tension artérielle de 15/10 entre les crises s'élève de 26/18 pendant les accès, mais se montre très variable.

On note aussi une protéinurie variable et des poussées fébriles de 39 et 40. La mort survient au cours d'un oedème aigu du poumon.

L'autopsie de cette malade découvre une tumeur encapsulée de la surrenale gauche, montrant à la coupe un aspect hétérogène, hémorragique. La tumeur repousse à la périphérie la corticosurrenale. Elle est constituée de travées de grandes cellules à gros noyaux, parfois multinucléées.

Au niveau du rein, les auteurs constatent des lésions des tubes contournés, secondaires à l'hypertension artérielle et au niveau de la thyroïde constatent des signes d'hypersecrétion.

"Il semble logique, écrivent-ils, d'attribuer à l'hypersecrétion de ce paragangliome et à de véritables décharges d'adrénaline ou de quelque autre principe hypertensif, l'élévation habituelle de la tension artérielle et les crises paroxystiques".

Quant aux crises d'allure solaire, "on ne peut s'empêcher d'y reconnaître de véritables crises vaso-constrictives, assez semblables à celles que réalise expérimentalement une injection massive d'adrénaline".

Ces tumeurs ne sont pas exceptionnelles :

562 observations en ont été rassemblées dans la littérature par HERMAN et MORNEX. On peut estimer à un millier le nombre de phéochromocytomes publiés dans la littérature mondiale.

SMITHWICK estime que 0,5 % des hypertendus sont porteurs de phéochromocytomes.

GRAHAM et COURCY notent de leur côté que 800 personnes meurent chaque année aux U.S.A. d'une tumeur médullo-surrénale.

Il ne faut pas compter sur la seule clinique pour résoudre le problème de localisation d'une tumeur. Les radiographies sans préparations sont également de peu de secours bien qu'elles puissent montrer une opacité tumorale, des calcifications surrenales. L'urographie intraveineuse peut attirer l'attention en montrant l'abaissement d'un rein ou une déformation du calice supérieur, mais c'est bien rare.

La rétropneumopéritoine avec tomographies de face ou mieux, bi ou tri-dimensionnelles, est certainement le meilleur procédé d'exploration radiologique des régions surrénales. L'examen a bien entendu ses limites ; son champ d'exploration ne dépasse pas le hile du rein et il ne faut pas compter sur lui pour objectiver une tumeur extra-surrénalienne. Il présente aussi des dangers de collapsus mortel ou de poussée d'HTA, grave.

L'artériographie rénale donne de belles images de la tumeur (lorsque celle-ci est richement vascularisée). Mais elle n'est pas dénuée de dangers : ramollissement médullaire, mort subite, poussée hypertensive.

Classiquement, le phéochromocytome se manifeste par des crises d'hypertension artérielle ; or, il est intéressant de noter le parallélisme existant entre une hypertension artérielle et une hyperproduction des catécholamines. Il est rare de rencontrer une superposition aussi parfaite entre les manifestations cliniques et les constatations expérimentales. L'administration d'adrénaline ou de noradrénaline chez un animal provoque une hypertension passagère. De même une sécrétion excessive de ces catécholamines entraîne elle aussi une hypertension dont l'importance et la durée dépendent directement de cette sécrétion.

Le parallélisme entre ces deux faits explique l'intérêt que suscite le phéochromocytome. Son diagnostic doit s'appuyer sur des tests dont le rôle est de prouver l'existence d'une sécrétion anormale de catécholamines.

Ce sont essentiellement :

- LES TESTS CHIMIQUES :

Ils consistent en un dosage des catécholamines et de leurs métabolites dans les urines et dans le sang. Le dosage sanguin est délicat ; en pratique, on s'adresse au dosage des "catécholamines urinaires" qui est plus aisé. Ce dosage paraît être l'un des plus fidèles et le plus important.

- LES TESTS HYPOTENSEURS :

WILKINS proposa le test à la dibénamine, à la dihydroergokryptine, mais à présent ils ont été abandonnés au profit du test au benzodioxane ou à la Régatine.

On ne peut leur accorder une confiance absolue. Un

grand nombre de médicaments prescrits chez l'hypertendu sont souvent susceptibles d'être à l'origine de réponses faussement positives.

- LES TESTS HYPERTENSEURS

Parmi les nombreuses substances proposées, mécholy, tétraéthylammonium, éphédrine, seule l'histamine est encore utilisée. Certaines réserves doivent cependant être faites car on ne peut pas toujours prévoir l'intensité de la réaction déclenchée.

KARL ENGELMAN et ALBERT SJOERDSMA ont substitué à l'histamine un nouveau test : le test à la Tyramine. L'injection intraveineuse rapide de Tyramine provoque une élévation tensionnelle transitoire due à la libération des catécholamines au niveau des terminaisons des nerfs sympathiques.

Après avoir rappelé brièvement les différents tests de mise en évidence du phéochromocytome, nous nous proposons d'étudier un nouveau test : le test à la Tyramine. Nous en exposerons la méthode telle qu'elle a été définie par ENGELMAN et SJOERDSMA, puis des expérimentations faites dans plusieurs services hospitaliers serviront de base à notre étude.

- - - - -

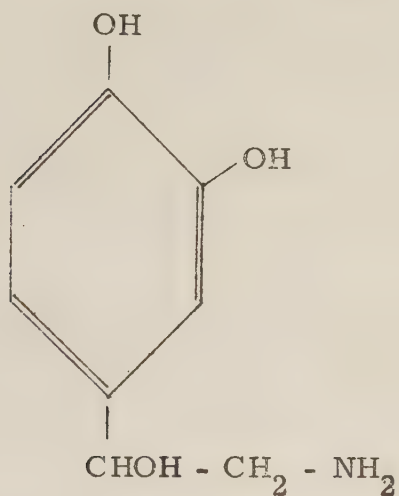
En 1950, ENGEL et VON EULER montrèrent la présence, dans les urines des malades, d'adrénaline et de noradrénaline, puis en 1951 d'hydroxy-tyramine ou dopamine. En 1957, AMSTRONG isola dans les urines l'acide vanil-mandélique. Catécholamines et hypertension artérielle sont étroitement liées. Une sécrétion excessive des catécholamines entraîne une hypertension dont la durée et l'importance dépendent directement de cette sécrétion. Avant de poursuivre plus avant l'étude des différents tests chimiques, il nous semble bon de remettre en mémoire ce que sont les catécholamines, quel est leur rôle physiologique, et celui qu'elles jouent dans les cas d'hypertension artérielle.

La connaissance des catécholamines et de leur rôle s'est faite progressivement. En 1931, CANNON découvrit une substance produite par la stimulation du système sympathique, il l'appela sympathine ; aujourd'hui cette substance est reconnue comme étant un mélange de noradrénaline pour la plus grande part et d'adrénaline. La noradrénaline apparaît à l'extrémité de la fibre post-ganglionnaire ; quant à l'adrénaline, elle est sécrétée par la surrénale seule.

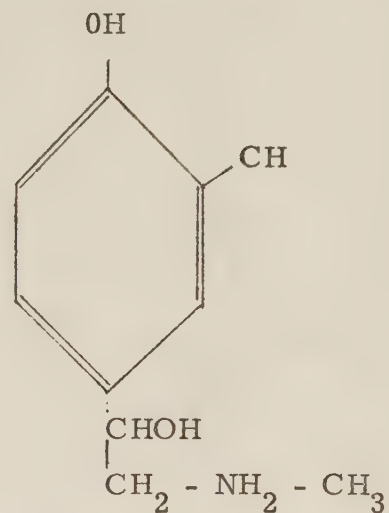
Noradrénaline et adrénaline sont les chefs de file des catécholamines. Définir les catécholamines semble complexe ; primitivement ce terme désignait l'adrénaline, la noradrénaline et plus récemment la dopamine. Biochimiquement, le terme de catécholamines désignerait toute substance ayant un noyau benzène muni de deux fonctions phénol. Sur le plan physiologique, il s'agit de corps actifs sur le rythme cardiaque, et qui sont hypertenseurs.

FORMULES CHIMIQUES
DES DEUX PRINCIPALES CATECHOLAMINES

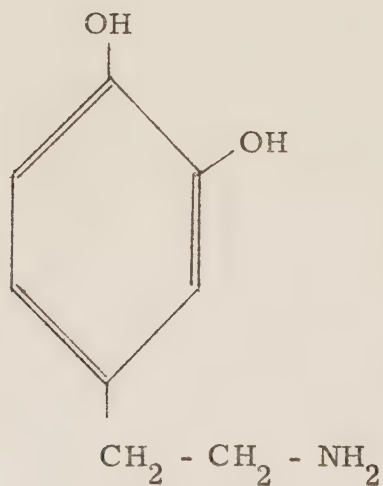
(fonction diphénol et chaîne latérale comportant une hydroxyde et une fonction rénale).



NORADRENALINE

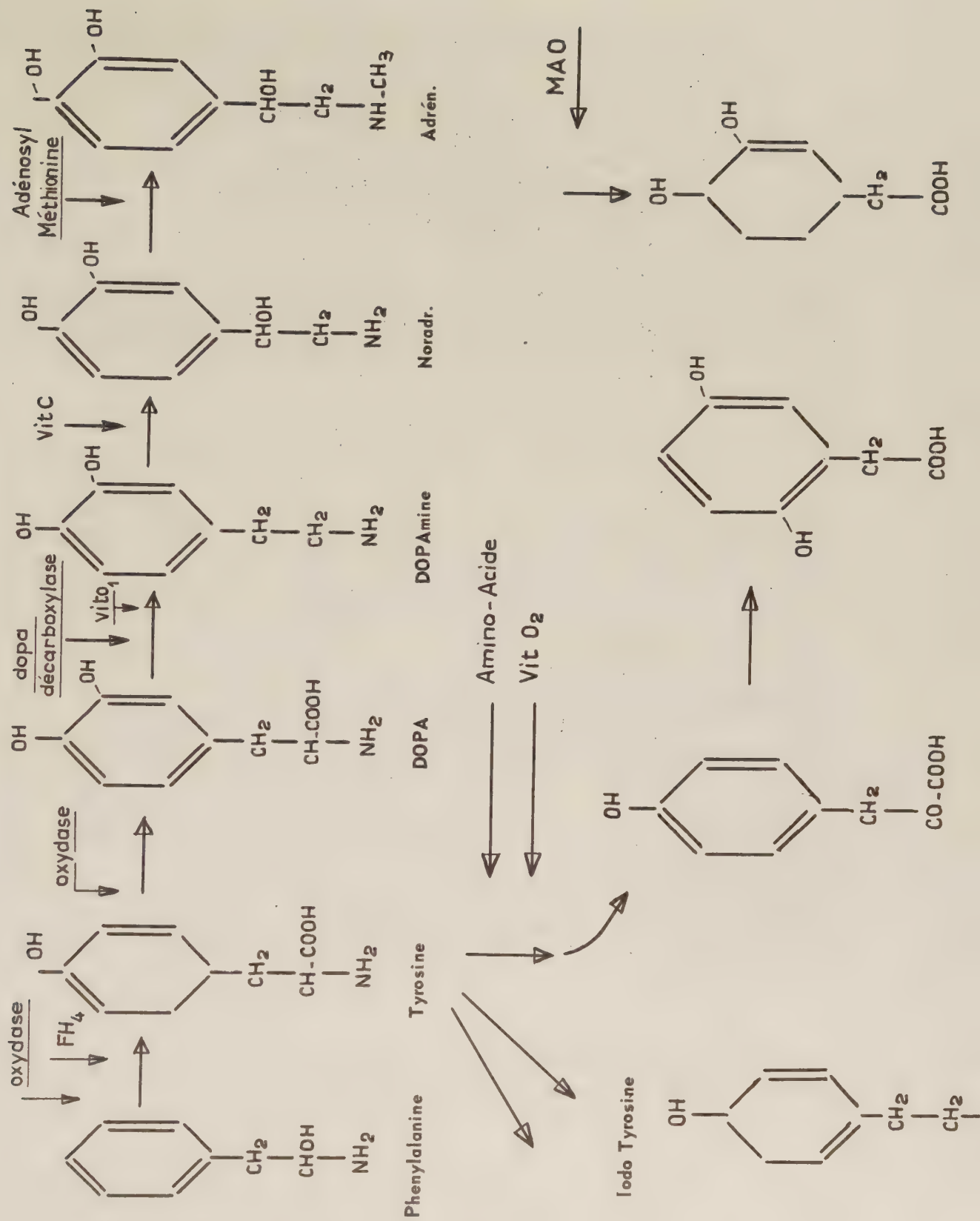


ADRENALINE



DOPAMINE

BIOSYNTHESE DES CATÉCHOLAMINES



Parmi les nombreuses catécholamines ci-dessous :

- la noradrénaline (ou norépinéphrine)
- l'adrénaline (ou épinéphrine)
- la dopamine (ou hydroxytyramine)
- la normétadrénaline (normétanéphrine)
- la métadrénaline (métanéphrine)
- la méthoxydopamine,

seules les deux premières peuvent être considérées comme très actives physiologiquement. Les propriétés des catécholamines peuvent se résumer très schématiquement dans le tableau suivant :

ACTIVITE	ADRENALINE	NORADRENALINE
artères peau muscle	constriction dilatation	constriction constriction
pouls	tachycardie	bradycardie
pression systolique		
pression diastolique		
force contraction du cœur		
débit coronarien		
ondée systolique		
système nerveux central	excitation	

W PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES COMPAREES DE
L'ADRENALINE ET DE LA NORADRENALINE

Normalement, on retrouve peu de catécholamines dans le sang. L'adrénaline et la noradrénaline sont avec l'angiotensine les seules capables de produire une vasoconstriction avec l'hypertension artérielle. Le dosage des catécholamines dans l'hypertension artérielle se limite pratiquement au seul phéochromocytome. Le diagnostic de la tumeur se pose dans des circonstances très variées. Si le tableau d'hypertension paroxystique évoque d'emblée le phéochromocytome, il ne faut pas oublier pour autant la fréquence des paroxysmes hypertensifs tels qu'ils furent décrits par PAL lors de l'hypertension artérielle permanente non médullosurrénalienne.

Bien que certains cas paraissent typiques à première vue, la symptomatologie clinique n'est pas forcément concluante. Ceci explique la place considérable qui est accordée aux examens paracliniques, aux dosages biologiques et notamment aux tests pharmacodynamiques.

Les dosages biologiques constituent habituellement une base du diagnostic du phéochromocytome. Dans certains cas, ils permettent de préciser le diagnostic topographique de la tumeur.

DOSAGE DES CATECHOLAMINES

Actuellement, on est en mesure de doser dans les urines les catécholamines et leurs métabolites : métanéphrine, normétanéphrine et acide vanyl-mandélique. Des discussions se sont élevées quant à la valeur relative du dosage de l'un ou l'autre de ces corps dans le diagnostic du phéochromocytome. Il faut noter certains points particuliers.

Certains patients atteints de phéochromocytome n'excrètent pas, même pendant les crises paroxystiques, de quantités excessives de catécholamines.

Ceci se trouve justifié dans l'étude suivante :

- il s'agit d'un cas dans lequel le phéochromocytome était associé à des attaques paroxystiques d'hypertension et dans lequel la sécrétion de catécholamines et de V.M.A. ne s'élevait que légèrement.

Un homme âgé de 68 ans fut admis dans le service de médecine VIII à l'hôpital ULLEVAL d'OSLO, au mois d'août 1963. Pendant un an, il eut des crises au cours desquelles il ressentait des oppressions thoraciques. Il devenait pâle et souffrait de nausées. Ces crises étaient suivies de rougeur du visage et de céphalées. Au début, les crises étaient hebdomadaires et duraient environ 10 minutes ; durant les mois précédant son hospitalisation, ces crises survenaient plusieurs fois par jour.

Lors de son admission à l'hôpital, sa tension était de 160/90 mm Hg. Pendant les crises, elle s'élevait à 245/160 mm Hg, et revenait à la normale au bout de une ou deux heures.

Entre les crises et pendant les crises, le taux de catécholamines et de V.M.A. contenus dans les urines n'augmentait que légèrement.

Une injection I.V. de 0,05 mm d'histamine faisait monter la tension à 270/160 mm Hg avant que l'on injecte de la Régitine mais le taux de catécholamines et de V.M.A. n'était pas modifié de façon sensible. Ces résultats ne laissaient donc pas soupçonner un phéochromocytome. Cependant, les observations cliniques favorisaient sérieusement le diagnostic de phéochromocytome. Le patient subit l'ablation d'une tumeur surrénalienne gauche. Un examen microscopique de la tumeur mit à jour les cellules caractéristiques du phéochromocytome.

Dans certains phéochromocytomes, l'excrétion des catécholamines urinaires se fait presque uniquement sous forme d'un produit, les autres corps étant éliminés en quantité quasi normale. Il se peut aussi que le profil d'excrétion du malade soit modifié d'un jour à l'autre.

Cette méthode de dosage oblige parfois à répéter ces mesures plusieurs fois car certains malades atteints de phéochromocytome n'excrètent que par intermittence des taux élevés de catécholamines.

Le dosage des catécholamines par colorimétrie ou fluorimétrie donne parfois des erreurs en signalant un taux apparemment élevé des catécholamines chez les malades qui n'ont pas de phéochromocytome.

Il faut également tenir compte de certaines interférences médicamenteuses. Les résultats peuvent en effet être modifiés par les substances constrictives dont on ne se méfie pas toujours (Rauwolfia).

Certains dosages peuvent se trouver faussés par l'administration d'ALDOMET ou de Tétracyclines et par l'élimination urinaire de diphénols d'origine alimentaire tels que le café, la banane, la vanille, mais non le dosage de la V.M.A. Il faut savoir aussi que l'alcalinité est la plus grande ennemie des catécholamines. En conséquence, les urines doivent être recueillies en milieu acide à pH inférieur à 4. Il est bon de les conserver au froid et à l'abri de la lumière.

Bien que ces dosages aient un intérêt dans la localisation de la tumeur (ainsi VON EULER pratiquait des prélèvements étagés, par cathétérisme de la veine cave inférieure pour localiser la tumeur dans des cas difficiles), le dosage sanguin est trop délicat et par trop onéreux pour pouvoir constituer une méthode de routine.

Le dosage des catécholamines et de leurs métabolites, tant dans les urines que dans le sang, est très important ; il semble constituer l'épreuve importante, la méthode idéale pour faire le diagnostic du phéochromocytome.

Etudions à présent quelle valeur nous devons accorder aux tests hypotenseurs.

LES TESTS HYPOTENSEURS

Leur action principale est une modification des effets de l'adrénaline circulante. Ils s'appliquent surtout aux cas d'hypertension artérielle permanente isolée ou associée à une hypertension paroxystique.

= Le premier employé est le test au benzodioxane :

- Il consiste à injecter par voie veineuse 0,25 mg/kg de benzodioxane. La réponse sera considérée comme positive lorsque les chiffres de pression artérielle baisseront de 30 à 60 mm Hg.

Cependant, le benzodioxane n'offre pas une sécurité absolue en raison du grand nombre de faux tests négatifs. De plus, il n'est pas dépourvu d'inconvénients car il peut déterminer une poussée d'hypertension réactionnelle parfois grave.

= L'épreuve de freination par la Régitine

Il a longtemps constitué un des éléments diagnostiques du phéo-

chromocytome. Ce test est décevant et non dénué de danger. Le degré de l'hypotension qu'il provoque dépend de la tension artérielle de base : il faut en effet que celle-ci soit supérieure à 17/11 pour pouvoir pratiquer ce test.

Cette condition n'abolit pas pour autant tous les risques et il faut s'entourer de nombreuses précautions :

- il faut placer une perfusion intra-veineuse de sérum physiologique de façon à pouvoir injecter immédiatement de la noradrénaline en cas de collapsus grave.
- il faut aussi craindre parfois l'infractus du myocarde par la chute trop brutale de la tension artérielle qu'il entraîne.

Ce test est donc réservé aux sujets à tension élevée et sert parfois de traitement aux accès paroxystiques.

Toutes ces épreuves non seulement donnent des résultats faussement négatifs, mais encore elles présentent de gros dangers : collapsus qui peuvent être mortels.

Bien que le test à la Régitine soit une épreuve de valeur, ce serait une erreur de lui accorder une confiance absolue.

Un grand nombre de médicaments prescrits chez l'hyper-tendu (barbituriques, réserpine, chlorpromazine) sont susceptibles d'être à l'origine de réponses faussement positives. La technique elle-même peut être une cause d'erreur. L'épreuve doit être faite sur un sujet couché dont la tension est stable, même après avoir subi une ponction veineuse. De plus, la chute tensionnelle doit être d'au moins 35 mm Hg pour la maxima et de 25 mm Hg pour la minima. Il est délicat d'interpréter la réponse quand le test est pratiqué lors d'une crise paroxystique. Il est alors difficile de distinguer la normalisation tensionnelle spontanée de la fin d'un paroxysme de l'hypotension provoquée par la Régitine.

= Quant aux tests à la dibenamine, à la dihydro-ergokryptine proposés par WILKINS, ils sont abandonnés.

Ces tests hypotenseurs sont indiqués chez les patients normotendus ou dont la T.A. est supérieure à 17/11.

Examinons à présent les épreuves de stimulation qui ne doivent être utilisées, en raison des dangers qu'elles comportent, que si la pression artérielle du patient est normale ou modérément élevée. Elles tendent à provoquer une crise d'hypertension paroxystique chez le malade dont les manifestations cliniques sont intermittentes.

LES TESTS HYPERTENSEURS

Parmi toutes les substances proposées : mécholyl, tétraéthylammonium, éphétonine, seule l'histamine est encore employée.

Le test à l'histamine, surtout s'il est associé à la recherche des catécholamines dans le sang et les urines est le plus utilisé.

En voici brièvement le principe :

- on injecte par I.V. 1/4 à 1/2 mg d'histamine de base. La pression artérielle doit être mesurée toutes les 30 secondes pendant 15 minutes ; après un abaissement passager, la pression artérielle remonte jusqu'à dépasser la pression de base d'au moins 20 mm Hg pour la systolique et de 20 mm Hg pour la diastolique. L'élévation doit être supérieure à celle provoquée par un test au froid.

- l'épreuve n'est pas d'une fidélité absolue. 20 à 25 % des réponses sont faussement négatives. De plus, on ne dira jamais assez combien il faut s'entourer de précautions pour pratiquer un test de ce genre.

En effet, on ne peut pas envisager avec exactitude l'intensité de l'élévation tensionnelle et les réactions vasculaires que l'on va déclencher en injectant une dose d'histamine.

Il est indispensable de réserver ce test à des patients dont la tension artérielle ne dépasse pas 17/11 mm Hg et de placer une perfusion intraveineuse de sérum physiologique, de manière à pouvoir injecter de la Régitine au cas où surviendrait une trop forte poussée tensionnelle. On a pu observer des cas où d'importantes quantités de Régitine ont dû être injectées pour limiter les effets de l'histamine.

JOHNS et BUNJES ont noté un grand nombre de tests faussement négatifs. Ceci vient du fait qu'en interprétant les tests

les auteurs exigaient que la pression sanguine subisse une augmentation supérieure à celle connue au cours du test au froid. On sait très bien que l'injection d'histamine peut être mortelle. Des accès de céphalées lancinantes, bien qu'intermittents, sont fâcheux pour les malades et l'utilisation de cet agent est contre-indiquée chez les malades atteints de maladies coronariennes ou d'asthme.

Chez les sujets atteints de phéochromocytome, le test à l'histamine peut avoir des résultats alarmants, des effets pressureurs et peut être mortel. C'est pour cela que certains médecins ne pratiquent le test à l'histamine qu'à regret ou même l'abandonnent.

Le test à l'histamine n'est pratiqué que pour les cas suspects de phéochromocytome dans lesquels les tests chimiques donnent des valeurs normales.

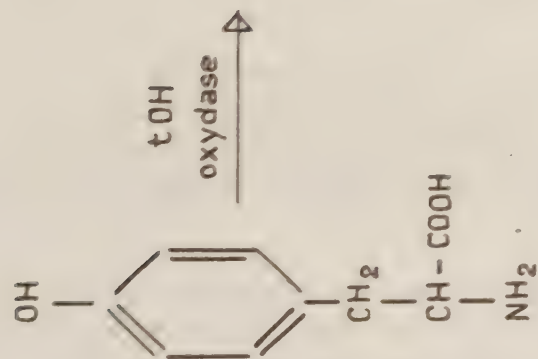
Les tests chimiques ou pharmacologiques dont nous venons de parler donnent des résultats faussement positifs aussi bien que faussement négatifs, dans au moins 10 % des cas. Il en est de même pour les dosages des catécholamines urinaires ou plasmatiques. Par conséquent, ces méthodes devraient être employées complémentirement.

Le diagnostic du phéochromocytome demeure difficile. C'est pour le réaliser que les tests à la Phéntolamine ou l'histamine avaient été proposés. C'est dans ce même but que ENGELMAN et SJOERDSMA ont proposé en 1964 un nouveau test provocateur destiné au diagnostic des phéochromocytomes : le test à la Tyramine.

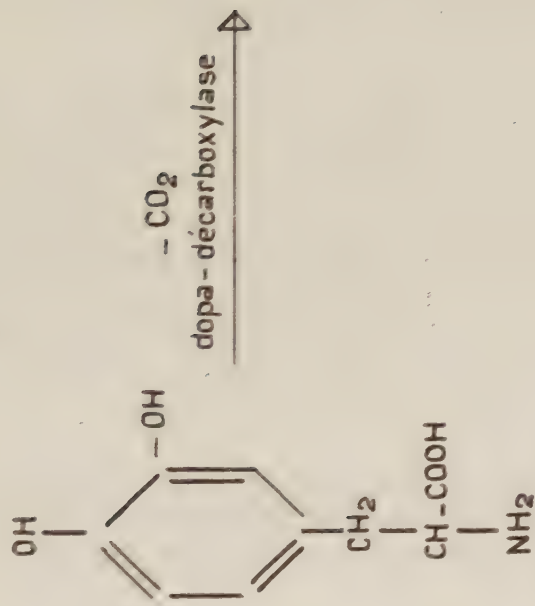
Voici l'opinion du Docteur Karl ENGELMAN sur ce test :

" Nous avons introduit il y a quelques années un agent qui libère des catécholamines aux terminaisons nerveuses ; c'est un agent qui ne donne pas les cas de mortalité que nous connaissons pour l'histamine. Nous avons nous-mêmes expérimenté la Tyramine sur 20 sujets atteints de phéochromocytomes, nous avons eu quelques réactions faussement négatives, à peu près dans les mêmes proportions qu'avec l'histamine. Cependant, nous n'avons connu que quelques rares cas de réactions faussement positives, et l'utilisation n'a pas entraîné de malaises ou de mortalité chez nos patients. "

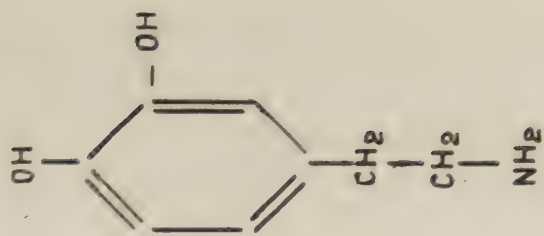
SYNTHÈSE de la Noradrénaline et de l'Adrénaline



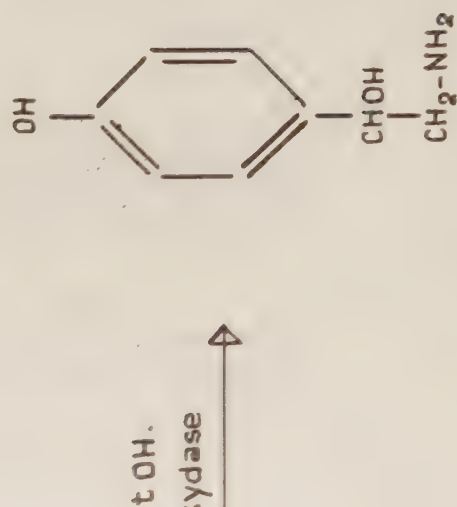
Tyrosine



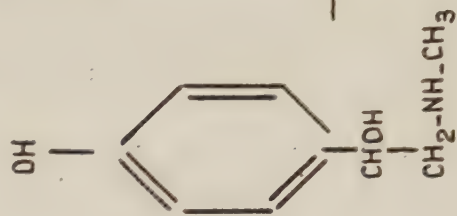
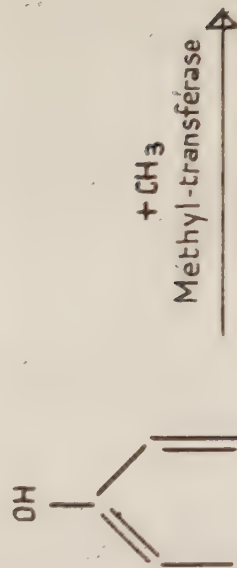
Dihydroxyphenylalanine



DihydroxyPhenyl éthylamine



NORADRÉNALINE



ADRÉNALINE

Dopamine ou
 HYDROXO - TYRAMINE

LE TEST A LA TYRAMINE

Karl ENGELMAN et Albert SJOERDSMA montrèrent que des doses de Tyramine injectées par voie I.V. entraînèrent des réponses positives chez des sujets atteints de phéochromocytome alors que ces mêmes doses injectées chez des sujets normaux n'entraînaient pas de variation aussi importante de la pression artérielle.

La raison de l'emploi de la Tyramine comme test provocateur pour le diagnostic du phéochromocytome réside essentiellement en sa capacité de libérer des catécholamines.

La Tyramine est une amine sympatho-mimétique produite habituellement dans les tissus de l'organisme par la décarboxylation de la tyrosine.

Elle constitue un intermédiaire de la synthèse de la noradrénaline dont on connaît actuellement avec certitude les différentes étapes. Bien que la noradrénaline ne joue pas un rôle primordial dans la pathogénèse de l'hypertension artérielle essentielle, cette hormone et son dérivé méthylé sont responsables du syndrome hypertensif chez les malades atteints de phéochromocytome. Ceci est confirmé par la mise en évidence de ces catécholamines et de leurs métabolites dans les urines.

SJOERDSMA tenta un essai avec la parédrine ou hydroxyamphétamine chez un patient atteint de phéochromocytome. Il enregistra une élévation tensionnelle à la suite de l'injection de ce produit.

La Tyramine, comme la parédrine, est une amine pressive d'action indirecte.

Comment expliquer l'élévation tensionnelle ? Elle est due à une augmentation du stock de noradrénaline aux terminaisons nerveuses sympathiques. Dans les cas du phéochromocytome, on est donc en mesure d'attendre une réaction identique à la suite d'une injection de Tyramine.

Chez un sujet porteur d'un phéochromocytome, les quantités de noradrénaline, qui sont ainsi libérées, sont importantes et responsables de l'élévation caractéristique de la pression sanguine.

C'est ainsi que SJOERDSMA a pu proposer cette méthode comme test usuel de diagnostic.

Voici le test tel qu'il a été pratiqué par Karl ENGELMAN et Albert SJOERDSMA. Ils ont étudié 3 groupes de sujets hospitalisés :

- 1) 5 sujets masculins âgés de 12 à 71 ans et atteints de phéochromocytome.
- 2) 16 sujets masculins et 5 sujets féminins âgés de 16 à 57 ans souffrant d'une hypertension essentielle.
- 3) 5 sujets masculins et 6 sujets féminins volontaires, âgés de 17 à 43 ans, en parfaite santé et ayant une tension normale.

La tension, le taux des catécholamines et de leurs métabolites des sujets atteints de phéochromocytome sont rapportés au tableau ci-dessous :

Patient	Age	Sexe	T.A. mm Hg	NA.	A	V.M.A.
1er	38 ans	M	118/80	2700	1800	600
2ème	26 ans	M	168/122	1960	ins.	20,7
3ème	12 ans	M	167/118	524	47	15,6
4ème	12 ans	M	155/108	3140	ins.	52,2
5ème	71 ans	M	120/88	72	624	40

Aucun des sujets atteints de phéochromocytome n'était traité par des hypotenseurs au moment de cette étude. On avait cessé d'injecter de la réserpine au sujet 4 deux jours avant qu'il subisse le test.

Résumons à présent la Méthode de préparation de la Tyramine

Il s'agit d'hydrochlorure de tyramine préparé comme suit :

- 10 mg de tyramine base par millilitre d'eau additionnés de 0,01 % de métrasulfite de sodium servant de catalyseur.

Cette préparation est stérilisée par filtration et demeure inaltérable pendant au moins un an si elle est conservée dans des flacons noirs scellés à 4° C. Le volume injecté ne doit pas dépasser 4 à 5 ml. Pour subir le test, les sujets doivent se trouver dans une chambre calme et être au repos en position allongée depuis au moins 15 à 20 minutes.

Une perfusion de dextrose à 5 % est placée sur un bras et un appareil à tension à l'autre bras. On mesure la pression sanguine toutes les 2 minutes jusqu'à ce qu'elle se stabilise.

Avant d'injecter de la Tyramine aux patients, il faut être certain qu'ils ne réagissent pas au placebo.

Il suffit pour cela d'une ou de deux injections ; ceci acquis, des doses de plus en plus importantes de Tyramine sont injectées, en prenant 250 microg. comme dose de départ. Successivement l'on passe aux doses suivantes :

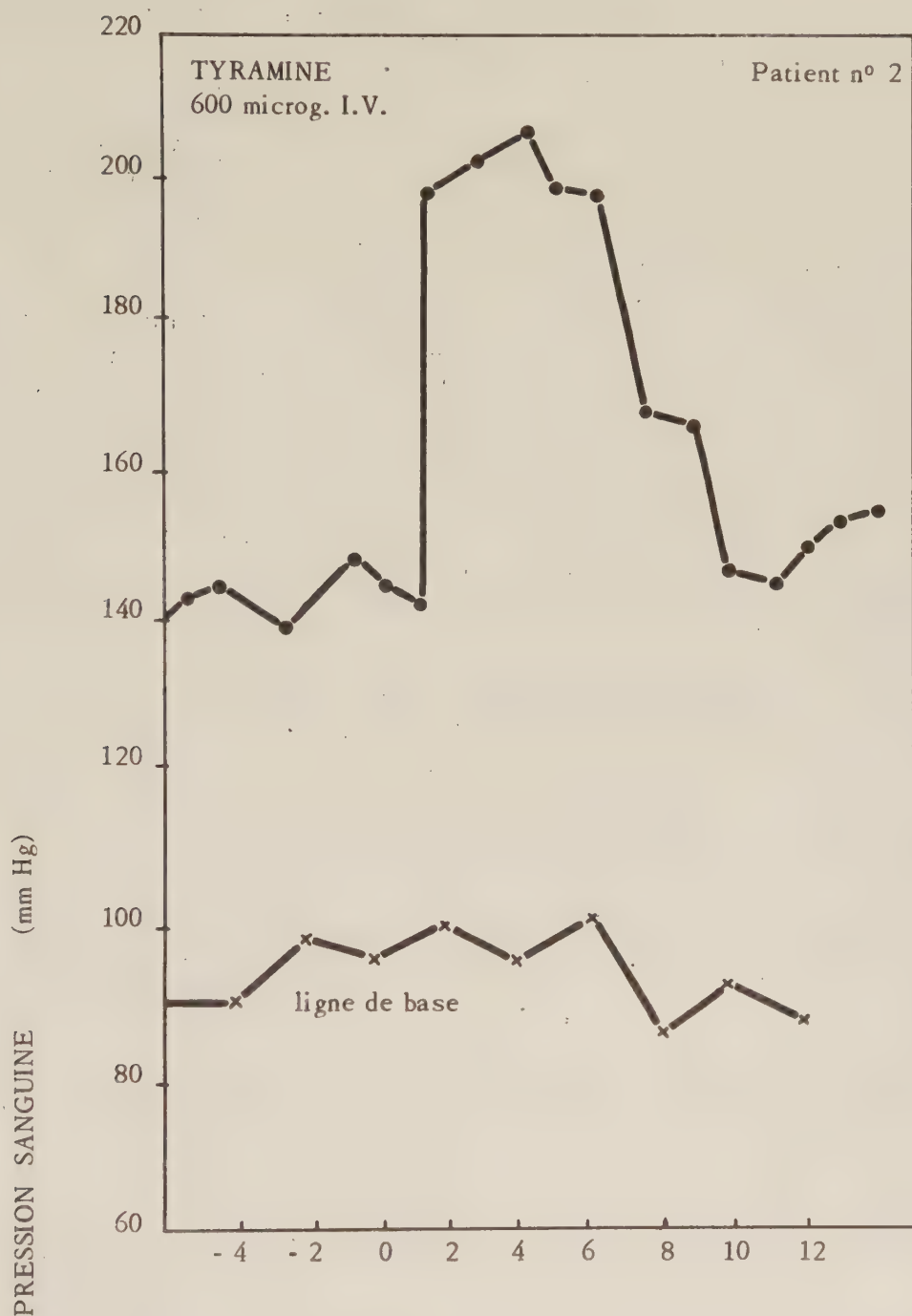
- 500 microg.
- 1000 microg.
- 1500 microg.
- 2000 microg.

après quoi on augmente les doses de 1000 en 1000 jusqu'à un maximum de 6000 microg. suivant les réactions du sujet.

Compte tenu de leur plus grande sensibilité à la Tyramine, 4 des malades atteints de phéochromocytome ne reçurent pas plus de 1000 microg. de Tyramine ; quant au cinquième, la dose maximale fut de 1500 microg.

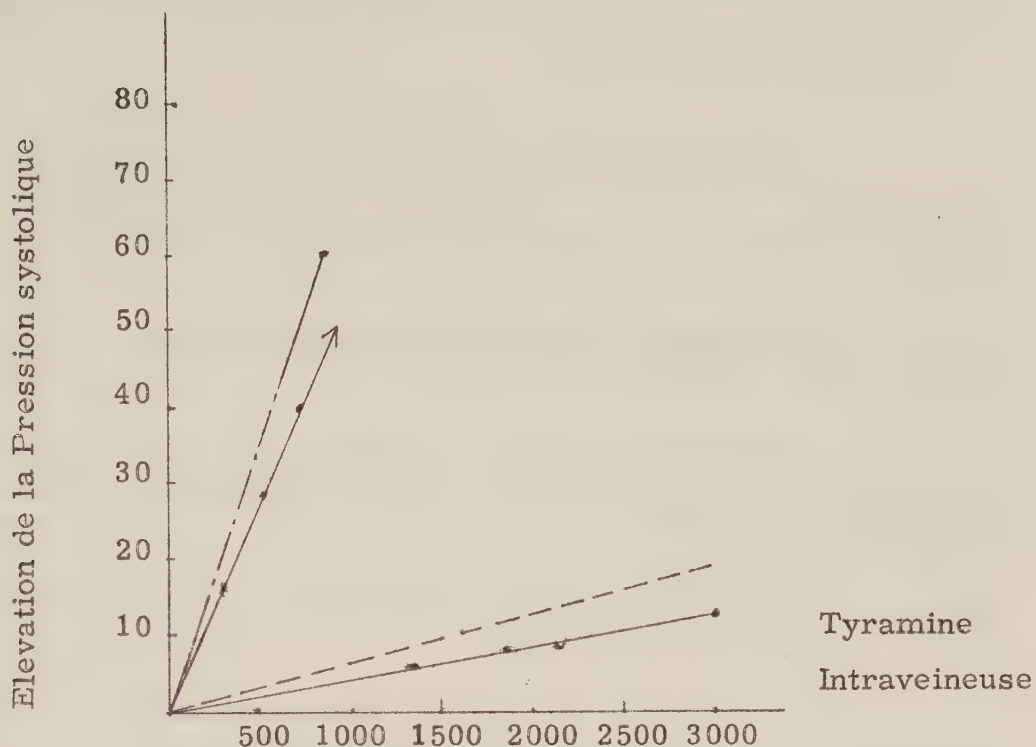
L'on détermina alors pour chacun des malades la dose minimale de Tyramine modifiant la tension artérielle, puis on injecta diverses doses au hasard afin de vérifier qu'aux mêmes doses correspondaient bien les mêmes effets. Ceci permit alors de tracer les courbes-doses-réponses pour chaque sujet, et cela en prenant la moyenne d'au moins deux pressions systoliques maxima correspondant à chaque dose de Tyramine injectée.

Réponse à la Tyramine chez un patient atteint de phéochromocytome



La courbe ci-dessus est celle d'un sujet atteint de phéochromocytome. Il s'agit de la réaction intervenue après une injection de 600 microg. de Tyramine. Elle est typique, et en étudiant la courbe, nous voyons que, le sujet a commencé à réagir

Comparaison des courbes dose-réponse à la Tyramine chez 2
sujets atteints de phéochromocytome avant et après l'ablation



On constate le retour de la réaction à la Tyramine vers la normale. Il faut noter que ces courbes ont été obtenues 10 jours à 3 semaines après l'intervention chirurgicale. Cependant, dès la première semaine, on avait constaté un retour progressif à la sensibilité normale.

Au cours de ces examens les seuls symptômes présentés par les sujets étaient une sensation passagère de palpitations quand leur pression sanguine augmentait de 40 à 60 mm Hg.

Tous ces tests n'ont eu aucun effet mortel, pas plus que toxique.

Ces études mettent en évidence une hypersensibilité chez les sujets atteints de phéochromocytome. On ne sait pas encore quelle en est exactement la raison.

CARLSSON a été l'un des premiers à démontrer que les animaux traités à la réserpine ne réagissaient plus à la Tyramine.

BUM et RAND ont confirmé cette observation et ont formulé le principe selon lequel la Tyramine a des effets sympathomimétiques, c'est-à-dire qu'elle libère la noradrénaline des terminaisons sympathiques.

Cette quantité de noradrénaline stockée est augmentée chez les sujets atteints de phéochromocytome par rapport aux sujets normaux ou aux hypertendus non liés à un phéochromocytome.

ENGELMAN et SJOERDSMA citent deux faits qui confirment cette hypothèse.

- Deux de leurs sujets atteints de phéochromocytome connurent une baisse progressive du taux de catécholamines après l'ablation de la tumeur.

Ceci indiquerait donc un stockage de catécholamines en dehors du phéochromocytome.

Des expériences faites sur des chiens surrénalectomisés montrent que la concentration des catécholamines a augmenté après l'injection de fortes doses de Tyramine. Cette augmentation durait 10 à 15 minutes de plus que la brève élévation tensionnelle. Ceci implique donc un stockage en dehors des surrénales.

Avant de pratiquer le test à la Tyramine, il est nécessaire de prendre certaines précautions.

En effet, on peut s'attendre à obtenir des élévations tensionnelles différentes suivant que le sujet suit tel ou tel traitement.

Ainsi il est connu que le Méthyldopa ou ALDOMET (contrairement à la Réserpine) augmente la sensibilité à la Tyramine.

Les I.M.A.O. peuvent augmenter la sensibilité à la Tyramine d'au moins 1000 % à 10000 %.

Ceci se trouve confirmé par le récit suivant :

-- Certains sujets traités aux I.M.A.O. ont fait des crises d'hypertension très graves et même mortelles après l'ingestion de certains fromages fermentés (camembert, munster...) Ceci provient du fait que ces fromages sont riches en Tyramine. Les études faites en Grande-Bretagne expliquent ainsi les réactions toxiques à de tels fromages :

-- son catabolisme ayant été retardé par les I.M.A.O. la Tyramine a pu agir plus longtemps, ce qui a provoqué des crises d'hypertension, des céphalées, des palpitations.

L'utilisation de la Tyramine chez des sujets qui viennent d'être traités aux I.M.A.O. est absolument contre-indiquée.

En règle générale, on ne doit pas faire de test à la Tyramine sur un sujet qui est traité aux hypotenseurs.

Il importe au plus haut point que les sujets ne prennent aucun sédatif, aucun narcotique, aucun agent vasoconstricteur, ne mangent pas de bananes qui contiennent de la noradrénaline, ne prennent aucun médicament hypotenseur pendant 48 heures et de préférence pendant plus de 48 heures avant de subir le test à la Tyramine.

Ces précautions sont résumées dans la notice remise aux services hospitaliers qui emploient les ampoules de Tyramine fournies par les Laboratoires MERCK SHARP & DOHME.

RESULTATS

ENGELMAN et SJOERDSMA concluent en faveur du test à la Tyramine. Pour le meilleur résultat, il est fortement conseillé de commencer le test par une injection de placebo afin de s'assurer de la sensibilité à la Tyramine.

Si le patient ne réagit pas au placebo, on commence alors à injecter des doses croissantes de Tyramine et ceci à partir de 250 microg. si des doses plus faibles ne produisent pas d'élévation tensionnelle de plus de 20 mm Hg.

Si les conditions prescrites ci-dessus, ainsi que les précautions, sont respectées, le test ne donne lieu à aucune compli-

cation sérieuse ; seuls quelques sujets ont éprouvé un petit malaise, quelques palpitations.

A la suite de cette publication initiale, d'autres auteurs ont rapporté des résultats contradictoires.

Ainsi POUTASSE et GIFFORD trouvent 50 % de résultats faussement positifs sur 100 sujets atteints d'hypertension non liée à un phéochromocytome.

THURM compte 7 résultats faussement positifs sur 102 sujets.

SHEPS et MAHER pensent que la réponse à la Tyramine chez les malades atteints de phéochromocytome est moins évidente que ne l'indiquent ENGELMAN et SJOERDSMA.

Les Laboratoires MERCK SHARP & DOHME ont proposé le test à la Tyramine à différents cliniciens. Après avoir exposé l'étude faite par ENGELMAN et SJOERDSMA, nous nous proposons d'étudier successivement les expérimentations effectuées dans les services de :

- Monsieur le Professeur Herbeuval à Nancy
- Monsieur le Professeur Legrain à Paris
- Monsieur le Professeur Milliez à Paris
- Monsieur le Professeur Mornex à Lyon
- Monsieur le Professeur Suc à Toulouse

Voici les renseignements concernant le test à la Tyramine qui sont fournis par les Laboratoires aux divers services hospitaliers.

- La Tyramine ayant la propriété de libérer de la norépinéphrine aux terminaisons nerveuses peut être utilisée comme test du diagnostic du phéochromocytome.
- Le test est positif si la T.A. s'élève immédiatement après l'injection intraveineuse rapide de Tyramine.
- Le produit est présenté sous forme de chlorure de Tyramine et doit être préparé extemporanément dans du sérum physiologique. Le volume injecté ne doit pas dépasser 4 à 5 ml.

- Une perfusion de dextrose à 5% est mise en place dans un bras et un appareil de mesure de la T.A. à l'autre bras.
- Quand la pression sanguine est stabilisée, après un minimum de 4 mesures du pouls et de la T.A., une dose de placebo de sérum salé isotonique peut être administrée.
- L'injection est faite rapidement dans la veine. La T.A. est notée toutes les 30 secondes après l'injection jusqu'à ce que la pression systolique revienne à son chiffre de départ, de même que le pouls est mesuré pendant 12 secondes lors de chacun des intervalles de prise de la T.A.
- S'il n'y a pas eu de réponse à l'injection du placebo, la première dose de Tyramine peut être injectée ; cette première dose est de 250 et les doses suivantes sont de 500.
- Une T.A. systolique augmentée de plus de 2 cm de Hg après l'injection intraveineuse de 1 mg. de Tyramine peut faire considérer le test comme positif.
- Cette réponse est notée rapidement après l'injection dans les premières minutes ; de même le pouls est mesuré jusqu'à son retour à la normale.
- Aucune complication sérieuse n'a été rapportée due à l'usage de ce test. Cependant, il est préférable qu'une observation attentive de tous les symptômes et effets secondaires soit faite et notée.

PRECAUTIONS A PRENDRE AVANT DE PRATIQUER LE TEST
A LA TYRAMINE

- 1) Si le patient prend des I.M.A.O., le test à la Tyramine est absolument contre-indiqué pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt du traitement par les I.M.A.O.
- 2) Si le patient prend un dérivé de RAUWOLFIA, même arrêt de 4 semaines avant de pratiquer le test à la Tyramine.
- 3) Si le patient prend de l'ALDOMET, le test à la Tyramine ne sera pratiqué qu'une ou deux semaines après l'arrêt du traitement.
- 4) Si le patient prend des GANGLIOPLEGIQUES, le test à la Tyramine ne sera pas pratiqué moins de deux ou trois jours après l'arrêt de traitement.
- 5) Si le patient prend de la GUANETHIDINE, le test à la Tyramine ne sera pas pratiqué moins d'une ou de deux semaines après l'arrêt du traitement.
- 6) Si le patient prend des inhibiteurs adrénosympathicolytiques, le test à la Tyramine ne sera pas pratiqué moins d'une ou de deux semaines après l'arrêt du traitement.
- 7) Si le patient prend des anti-histaminiques, le test à la Tyramine ne sera pas pratiqué moins de deux ou trois jours après l'arrêt du traitement.
- 8) Si le patient prend des anti-dépresseurs, tels que l'IMIPRAMINE, AMITRIPTYLINE ou PROTRIPTYLINE, le test à la Tyramine ne sera pas pratiqué moins de 4 à 7 jours après l'arrêt du traitement.
- 9) Si le patient prend d'autres drogues, telles que la COCAINE, ces drogues peuvent bloquer la réponse à la Tyramine et par conséquent fausser le test.

Etude faite par
Monsieur le Professeur HERBEUVAL à Nancy

Le test à la Tyramine a été utilisé dans un certain nombre de cas d'hypertension artérielle et il a permis, en raison de son résultat, de porter à deux reprises le diagnostic de phéochromocytome.

Nous savons que l'élévation tensionnelle doit être due à une augmentation du stock de noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses. Une injection de Tyramine a une action identique dans le cas de phéochromocytome, à l'exclusion de toute autre affection.

Ce test à la Tyramine a été étudié chez 25 malades hospitalisés et atteints d'une hypertension artérielle permanente.

- = Pour 23 d'entre eux, il s'agissait d'une hypertension artérielle,
- = Pour les deux autres, on suspectait l'existence de phéochromocytome et celle-ci fut prouvée plus tard lors de l'intervention chirurgicale.

Ici encore le produit utilisé pour pratiquer le test à la Tyramine est une Tyramine injectable procurée par le Laboratoire MERCK SHARP & DOHME.

METHODE

Le test est considéré comme positif si immédiatement après l'injection I. V. ; la tension artérielle s'élève, étant entendu que le produit injecté est du chlorure de Tyramine et que le volume injecté n'a pas dépassé 4 ml.

Le test a été pratiqué comme il a été demandé par le producteur quant au repos et aux médications.

Après l'injection du placebo qui ne fut suivi d'aucune réponse anormale, on injecta la Tyramine. Dans l'ensemble, les doses injectées furent de 250 microg. chez les malades atteints de phéochromocytome et au plus de 500 microg. chez les malades atteints d'hypertension artérielle.

Une dose de 500 microg. a ensuite été injectée aux malades atteints de phéochromocytome.

Une dose de 100 microg. a été injectée aux malades atteints d'hypertension essentielle.

Les réponses concernant à la fois le pouls et la tension artérielle ont été notées jusqu'à un retour à la normale.

RESULTATS

Toute tension artérielle systolique ayant augmenté de plus de 20 mm Hg a été considérée comme positive.

Il faut remarquer qu'aucun effet secondaire ne s'est produit chez les malades atteints d'hypertension artérielle. Cependant, il a fallu arrêter le test chez une malade atteinte de phéochromocytome à cause de troubles notés à la dose de 500 microg. Cette malade présentait, en effet, des céphalées intenses avec sensation d'étouffement. L'effet du produit a été immédiatement combattu par le test à la Régistine et la tension artérielle s'est alors effondrée pour atteindre 110/65 mm Hg. Un quart d'heure plus tard, la tension artérielle avait repris son chiffre de départ.

Pour les 23 malades atteints d'hypertension due à une affection autre que le phéochromocytome, le test est considéré comme négatif.

Pour la quasi totalité des observations, un dosage des catécholamines sanguines a été pratiqué avant et à la fin du test.

D'autre part, un prélèvement d'urine des 3 heures qui ont précédé et des 3 heures qui ont suivi le test a été fait. Le chiffre des catécholamines trouvées a été porté à 24 heures et il n'a pas été noté de modifications importantes chez les malades hypertendus ayant reçu la Tyramine.

Par contre, la réponse a été très positive chez les sujets atteints de phéochromocytome puisque dans un cas, le taux

des catécholamines est passé de 145 à 880 gammas. Le chiffre atteint dans le sang fut de 14 et de 17 chez les sujets porteurs de phéochromocytome, alors que chez les autres sujets, aucune modification importante n'était notée.

CONCLUSION

Nous devons noter qu'il n'a jamais été trouvé de tests faussement positifs, pas plus que des tests faussement négatifs dans les deux observations de phéochromocytome.

Ce test apparaît donc comme valable pour l'ensemble de ces observations. Il faut cependant le réaliser avec précaution.

Ce test semble relativement fidèle quant aux 25 malades qui ont fait l'objet de cette étude et ceci permet de le proposer, en accord en cela avec SJOERSDMA, comme test usuel de diagnostic du phéochromocytome.

Etude faite dans
le service hospitalier de Monsieur le Professeur LEGRAIN
par Monsieur le Docteur GUEDON

Le test à la Tyramine a été pratiqué chez 20 sujets hypertendus, ceci en vue de rechercher un éventuel phéochromocytome.

METHODE

Tous les malades étaient hospitalisés.

Le test à la Tyramine a été pratiqué suivant la technique recommandée :

- sujet en décubitus depuis plusieurs heures
- arrêt des médicaments hypotenseurs depuis au moins 8 jours,
- installation d'une perfusion de sérum glucosé à 5 %,
- contrôle de la stabilité de la T.A.
- injection de placebo et après un retour de la tension artérielle aux chiffres de base : injection de 1000 microg. de Tyramine.

Les malades ont été classés en deux groupes :

- hypertension artérielle de cause indéterminée dite "essentielle" comptant 13 cas.
- hypertension artérielle d'origine rénale comptant 7 cas.

RESULTATS

- 18 tests ont été négatifs : c'est-à-dire que l'élévation de la pression maxima a été inférieure à 20 mm Hg.
- 2 tests ont été positifs : c'est-à-dire que l'élévation de la pression maxima a été d'au moins 20 mm Hg.

Le premier n'est que faiblement positif, la pression systolique n'ayant subi que l'élévation limite de 20 mm Hg. En dépit d'une hypertension permanente, il avait un taux de catécholamines urinaires de 560 gr/24 h seulement.

Le deuxième est franchement positif, la pression systolique ayant subi une élévation de 40 mm Hg. Il avait à l'origine de son hypertension artérielle une sténose avec thrombose secondaire de l'artère rénale gauche.

Ces deux tests sont donc deux tests faussement positifs.

Aucune explication ne peut être donnée quant au premier malade. Pour le second, celui-ci venait de recevoir un traitement par les I.M.A.O. et cette médication n'avait été interrompue que 8 jours avant la réalisation du test faussement positif de ce malade.

A la dose de 1000 microg. employée ici, la tolérance du test à la Tyramine a été excellente. Il n'a été noté aucun signe fonctionnel ou général de mauvaise tolérance.

CONCLUSION

L'absence de phéochromocytome dans le groupe de malades hypertendus considéré enlève une grande partie de l'intérêt de cette étude.

Dans les hypertensions artérielles essentielles ou de cause rénale, le test à la Tyramine à la dose de 1000 microg. a toujours été négatif et n'a jamais entraîné une augmentation de la tension artérielle maxima supérieure à 20 mm Hg.

La réalisation de ce test est simple et ne demande qu'un minimum de temps. Sa tolérance a toujours été excellente.

RESULTATS DU TEST A LA TYRAMINE CHEZ UN
GROUPE DE SUJETS NORMOTENDUS
ET HYPERTENDUS

--- ---

Etude faite dans le service hospitalier de
Monsieur le Professeur MILLIEZ
par Monsieur le Professeur Agrégé TCHERDAKOFF

Groupes de malades étudiés et méthode

L'étude faite porte sur 55 sujets :

- 27 témoins normotendus, hospitalisés pour différentes raisons,
- 26 hypertendus essentiels :
 - = chez 20 d'entre eux, le phéochromocytome semble éliminé après des dosages de catécholamines urinaires normaux, une glycémie à jeun normale, une aortographie ne montrant pas de tumeur.
 - = chez 4 d'entre eux, on ne pouvait éliminer le diagnostic du phéochromocytome faute de dosage des catécholamines.
 - = chez 2 d'entre eux, un taux d'adrénaline et de noradrénaline urinaires à la limite de la normale et le phéochromocytome ne peut être formellement éliminé.
- 2 hypertendus ont un phéochromocytome certain.

VARIATIONS DE PRESSION

TABEAU 1a

Non - H. T. A. + Placebo

SYSTOLIQUE (en mm Hg)

		0	≤ 10	≤ 20	≤ 30	≤ 40
DIASTOLIQUE	≤ 0	21	3			
	≤ 10	2	1			
	≤ 20					
	≤ 30					
	≤ 40					

TABEAU 1b

Non - H. T. A. + 500 microg. de Tyramine

SYSTOLIQUE (en mm Hg)

		0	≤ 10	≤ 20	≤ 30
DIASTOLIQUE	0	15	4	1	
	≤ 10	5	1	1	0
	≤ 20		0		
	≤ 30				

TABLEAU 1c

Non - H.T.A. + 1000 microg. de Tyramine

SYSTOLIQUE (en mm Hg)

		0	≤ 10	≤ 20	≤ 30
DIASTOLIQUE	0	21	4		
	≤ 10	1			
	≤ 20		1		
	≤ 30				
	≤ 40				

VARIATIONS DE PRESSION

TABLEAU 11a

H.T.A. + Placebo

SYSTOLIQUE (en mm Hg)

		0	≤ 10	≤ 20	≤ 30	≤ 40
DIASTOLIQUE	0	7	5			
	≤ 10	4	3	2		1
	≤ 20	2		1		
	≤ 30					
	≤ 40		1			

TABLEAU 11b

H.T.A. + 500 microg. de Tyramine
(non fait dans 2 cas)

SYSTOLIQUE (en mm Hg)

		0	< 10	< 20	< 30	< 40
DIASTOLIQUE	0	7	1	3	1	
	≤ 10	4	5	2	1	
	≤ 20					
	≤ 30					
	≤ 40					

SYSTOLIQUE (en mm Hg)

		0	≤ 10	≤ 20	≤ 30	≤ 40
DIASTOLIQUE	0	0	10	5	2	
	≤ 10		1	3	1	1
	≤ 20		1			
	≤ 30					
	≤ 40					

VARIATIONS DU POULS

TABLEAU 111

Non Hypertendus

	Placebo	500 microg. de Tyramine	1000 microg. de Tyramine
Stable ($\pm$ 5/min.)	14	14	15
Accéléré de			
- 6 à 10/min.	5	5	5
- 11 à 15/min.	1	2	1
- 16 à 20/min.	0	0	0
- plus de 20 min.	0	0	0
Ralenti de			
plus de 5/min.	4	3	3
Non pris	3	3	3

VARIATIONS DU POULS

TABLEAU IV

Hypertendus

	Placebo	500 microg. de Tyramine	1000 microg. de Tyramine
Stable ($\pm$ 5/min.)	15	15	11
Accéléré de			
6 à 10/min.	1	2	5
11 à 15/min.	4	1	3
16 à 20/min.	1	0	1
plus de 20/min.	0	1	0
Ralenti de			
plus de 5/min.	2	2	3
Non pris	3	5	3

La technique utilisée est celle qui est préconisée par ENGELMAN et SJOERDSMA et recommandée par les Laboratoires MERCK SHARP & DOHME :

- 2 malades atteints d'hypertension essentielle et un malade atteint de phéochromocytome reçurent d'emblée 1000 microg. de Tyramine après l'injection du placebo.

Le pouls a été enregistré en même temps que la tension artérielle et éventuellement les effets secondaires.

- 48 des malades étudiés ne recevaient aucune médication depuis plusieurs jours lors de la pratique du test.
- Les 7 autres malades étudiés recevaient des médications susceptibles d'apporter une modification dans les résultats du test.

RESULTATS

Etudions d'abord les variations de la tension artérielle.

A - Chez les sujets normotendus

- . le placebo n'entraîne aucune modification
- . dose de 500 microg. de Tyramine : pas d'élévation de la tension artérielle systolique supérieure à 20 mm Hg.
- . dose de 1000 microg. de Tyramine : pas d'élévation de la tension artérielle systolique.

B - Chez les sujets atteints d'hypertension artérielle "essentielle".

1. Placebo : la tension artérielle paraît beaucoup plus instable que dans les cas précédents.
 - . un malade présente une élévation tensionnelle de 40 mm Hg de la systolique. Il faut tenir compte du fait que la pression artérielle de base de ce sujet était très élevée : 260/160. L'hypertension a été interrompue par une injection de Régitine et l'injection de 1000 microg. de Tyramine qui a suivi n'a entraîné qu'une brève montée de 20 mm Hg.
 - . 3 malades ont eu des montées diastoliques de 20 mm Hg mais qui n'ont pas été accompagnées d'une élévation significative de la systolique.

- . un autre malade a eu une montée diastolique de 40 mm Hg. Ceci a débuté une minute 1/2 après l'injection et a persisté jusqu'à la septième minute, mais elle n'a été que de 10 mm Hg pour la systolique.

2. Avec une injection de 500 microg. de Tyramine

- . un malade a eu une élévation de 30 mm Hg de la systolique, mais l'injection d'une dose double de Tyramine reste sans effet sur la T.A.

- . un second malade a eu une élévation de la systolique de 35 mm Hg.

L'injection de 1000 microg. de Tyramine provoque une élévation de la systolique de 45 mm Hg.

- . un troisième malade a réagi uniquement à l'injection de 1000 microg. de Tyramine par une élévation de la systolique de 35 mm Hg.

C - Chez les sujets atteints de phéochromocytome

- . un des malades n'a montré aucune modification des chiffres tensionnels que ce soit sous placebo ou sous les différentes doses de Tyramine. Il avait une élévation associée du taux d'adrénaline et de noradrénaline.
- . la deuxième malade a présenté une élévation de 30 mm Hg de la systolique seule après une injection de 1000 microg. de Tyramine. Cette augmentation débute une minute après l'injection et retourne à la normale en 3 minutes. La malade présente une élévation isolée du taux de noradrénaline.

Voyons à présent quelles ont été les variations du pouls.

Ces variations sont résumées dans les tableaux I pour les normotendus et dans le tableau II pour les hypertendus essentiels.

Les injections de Tyramine ne déclenchent pas de modifications constantes du rythme cardiaque. Ainsi, chez deux hypertendus essentiels, nous avons noté une élévation significative de la pression systolique ; le rythme cardiaque est resté immuable.

Les effets secondaires

Ils sont rares et sans importance.

- Parmi les normotendus, un malade a noté une légère céphalée lors des trois injections ainsi qu'une accélération subjective du pouls pendant l'injection du placebo et de 1000 microg. de Tyramine.
- Parmi les hypertendus, un malade a éprouvé une polypnée et une sensation de chaleur après l'injection de 1000 microg. de Tyramine ; mais ce malade n'a présenté aucune modification de la tension artérielle et du pouls.

Un second malade a présenté des rougeurs débutant 2 minutes après l'injection de 1000 microg. de Tyramine et se terminant 3 minutes 1/2 après l'injection. Cette rougeur était accompagnée d'un léger malaise, de sueurs. Le pouls s'accélérait de 2 pulsations à la minute et il s'en suivait une élévation de la tension artérielle insignifiante.

Un troisième malade qui avait un test positif aux doses de 500 et 1000 microg. de Tyramine, a connu une douleur scapulaire gauche irradiant dans le membre supérieur gauche sans modification du pouls.

Influence des médications

ENGELMAN et SJOERDSMA font remarquer que les résultats du test à la Tyramine sont parfois modifiés par les médications prises par le malade.

Ainsi l'ALPHA-METHYL-DOPA augmenterait la sensibilité à la Tyramine par l'intermédiaire des métabolites de cet hypotenseur.

Ce test est formellement prohibé chez les malades prenant des inhibiteurs de la mono-amino-oxydase, qui ont une sensibilité à la Tyramine très accrue.

Une des malades observés sans phéochromocytome et qui présentait un test positif, avait pris de l'Alpha-Méthyl-Dopa jusqu'à 8 jours avant le test et il n'est pas exclu que cette drogue anti-hypertensive ne joue pas un rôle dans le résultat faussement positif de cette malade.

Discussion

Le test à la Tyramine pose un certain nombre de problèmes et il semblerait que sa spécificité soit moins certaine que ne le disent ENGELMAN et SJOERDSMA puisque des tests faussement positifs ont été obtenus.

La sensibilité du test à la Tyramine ne paraît donc pas évidente et des résultats faussement négatifs chez des malades atteints de phéochromocytome peuvent également se voir.

Les constatations, dose-effet, rejoignent celles de POUTASSE et GIFFORD et de SHEPS et MAHER : "Les plus fortes élévations tensionnelles ne correspondent pas toujours aux plus fortes doses de Tyramine injectée".

Pour ce qui est de la tolérance au test à la Tyramine, les constatations de Monsieur le Professeur MILLIEZ et de Monsieur le Professeur Agrégé TCHERDAKOFF rejoignent celles de ENGELMAN et SJOERDSMA, à savoir que la tolérance est bonne et que les effets secondaires sont nuls ou minimes. Dans l'ensemble, les inconvénients et les dangers sont bien moindres que lorsqu'on pratique le test à l'histamine.

Bien que le test à la Tyramine soit mieux toléré que le test à l'histamine, et sans doute moins dangereux, Monsieur le Professeur MILLIEZ et Monsieur le Professeur Agrégé TCHERDAKOFF, avec SHEPS et MAHER pensent qu'il est moins fidèle et moins sensible.

A l'inverse de SHEPS et MAHER qui conseillent de l'utiliser si le test à l'histamine est négatif, Monsieur le Professeur MILLIEZ et Monsieur le Professeur Agrégé TCHERDAKOFF affirment qu'il est préférable de l'utiliser en premier lieu en raison de son caractère anodin, (si l'on désire faire un test pharmacodynamique) et de n'utiliser le test à l'histamine que si le test à la Tyramine est négatif et si le taux des catécholamines urinaires ou de leurs métabolites est normal à plusieurs reprises.

Etude faite par
Monsieur le Professeur Agrégé MORNEX à Lyon

L'administration du produit a été faite suivant la technique préconisée par ENGELMAN et SJOERDSMA :

- sujet en décubitus, au repos
- traitement interrompu
- mise en place d'un sérum glucosé à 5 % sur un bras, appareil à tension à l'autre bras
- placebo et surveillance de la tension artérielle jusqu'à un retour à la normale
- injection de Tyramine : les doses injectées sont successivement de 250 microgrammes, 500 microgrammes, 1000, 2000, 3000 microgrammes.

On laisse un intervalle d'environ 10 minutes entre les injections.

RESULTATS

1) Le pouls : il est resté immuable tout au long des épreuves, même lorsque l'on notait une élévation tensionnelle. Cette mesure ne présente donc pas un grand intérêt dans la pratique de ce test.

2) La tension artérielle

a) Chez les sujets normaux : la tension artérielle est restée identique dans tous les cas et pour des injections de 250, 500,

1000 microgrammes de Tyramine. Toutefois, après l'injection de 3000 microgrammes de Tyramine, les auteurs ont noté des variations supérieures à 20 mm Hg. Les différences les plus importantes ont été portées sur la tension systolique 22 à 38 mm Hg. Les élévations de la diastolique n'ont dépassé 15 mm Hg que dans 2 cas.

b) Chez les sujets atteints de phéochromocytome :

- dans 2 cas la réponse a été franchement positive. Le début de l'élévation de la tension artérielle a eu lieu 30 secondes à une minute après l'injection, l'onde hypertensive s'étalant sur 5 minutes, l'élévation dépassant 20 mm Hg pour la systolique et la diastolique ; l'élévation fut déclenchée par 1000 microgrammes de Tyramine ou une dose inférieure.

Après guérison, une injection de 1000 microgrammes de Tyramine a été pratiquée chez ces deux malades et elle a été sans effet.

Une troisième réponse logiquement négative a été enregistrée avec 1000 microgrammes de Tyramine et cela dans un cas qui venait de subir l'ablation d'un phéochromocytome.

Nous devons noter 5 tests faussement négatifs, dont 3 phéochromocytomes authentiques confirmés après l'intervention chirurgicale.

Un résultat faussement positif : une malade atteinte d'hypertension artérielle permanente a présenté une réponse positive à 2000 microgrammes (élévation de 54/16 mm Hg en une minute durant 10 minutes).

La dose de 500 microgrammes avait déjà provoqué une élévation de la T.A. mais aucun autre critère, clinique ou biologique, ne permettait de penser au phéochromocytome.

3) Variations des catécholamines

En étudiant les deux cas de phéochromocytome, ayant eu une réponse positive au test à la Tyramine pour ce qui est de la T.A., il faut admettre que l'injection de Tyramine n'a pas entraîné de variation systématisée des catécholamines plasmatiques.

Les mêmes études faites chez les malades atteints d'hypertension et chez les sujets normaux, ne montrent pas plus de changement.

Il en résulte donc que le dosage des catécholamines plasmatiques ou urinaires ne constitue pas un indice significatif du test à la Tyramine dans les cas de phéochromocytome.

CONCLUSION

Le test à la Tyramine est caractérisé par sa relative simplicité et sa très grande tolérance. Pour considérer les réponses comme positives, elles ont dû présenter les caractères suivants :

- début 30 secondes à une minute après l'injection
- élévation de la pression systolique dépassant 20 mm Hg
- maximum atteint pendant une à deux minutes
- retour à la normale en 4 à 6 minutes
- déclenchement par 1000 microgrammes ou moins.

Etant donné ces critères, il a été observé :

- 2 réponses positives sur 4 phéochromocytomes connus
- 1 réponse positive dans une hypertension artérielle non endocrinienne
- 2 réponses négatives dans un phéochromocytome atypique et un phéochromocytome en voie d'extinction

Le test à la Tyramine n'est certainement le test provocateur idéal dans le phéochromocytome puisqu'il a donné 2 résultats faussement négatifs au moins.

Il est impossible d'éliminer le diagnostic de phéochromocytome devant un test à la Tyramine négatif.

Par contre, il semble qu'en exigeant les critères formulés plus haut une réponse positive constitue un appoint important au diagnostic du phéochromocytome.

Un des intérêts majeurs de ce test réside dans son excellente tolérance. Le test à la Tyramine peut donc faire partie des examens nécessaires au dépistage du phéochromocytome.

Etude faite dans le service hospitalier de
Monsieur le Professeur Agrégé SUC à Toulouse

Au 10 février 1967, le nombre de tests retenus était de 49, soit :

27 femmes de 14 à 57 ans

22 femmes de 15 à 56 ans

La technique utilisée a été celle proposée par ENGELMAN et SJOERDSMA, à savoir :

- sujets au repos depuis 15 minutes, couché et au calme
- mise en place d'une perfusion de sérum glucosé à 5 % à un bras, tensiomètre placé à l'autre bras.
- prise de 4 mesures du pouls et de la tension artérielle afin d'établir la pression moyenne de base.
- injection de placebo et surveillance de la tension artérielle et du pouls toutes les 30 secondes jusqu'à ce que la pression systolique revienne au chiffre de base.
- injection de 500 microg., puis de 1000 microg. de Tyramine en I.V.
- pour les commodités de l'observation, les malades ont été répartis en trois groupes principaux comme suit :
 1. hypertension artérielle essentielle, permanente ou paroxystique, soit 2 cas.
 2. hypertension artérielle d'origine rénale ou associée à une néphropathie, soit 11 cas.

3. hypertension artérielle dans le cadre d'une dysgravidie, soit 6 cas.
4. il faut ajouter un quatrième groupe comptant 11 malades pour lesquels on ne possédait pas de diagnostic précis.

RESULTATS

- A) Le test a été négatif dans 40 cas, c'est-à-dire que l'on n'a pas observé d'élévation de la pression systolique supérieure à 20 mm Hg.
- Dans 27 cas, la variation s'est produite dans le sens d'une élévation de la pression systolique comprise entre 1,3 et 18,7 mm Hg.
 - Dans 11 cas, la variation s'est faite dans le sens d'une diminution de la pression systolique comprise entre 1 et 5 mm Hg.
 - Dans 2 cas, on n'observe pas de réaction.
- B) Le test a été positif dans 7 cas, c'est-à-dire que l'on a observé une élévation de la pression systolique supérieure à 20 mm Hg. Cette élévation a varié de 21,3 à 44 mmHg.
- dans 5 cas, il s'agissait d'une élévation rapide, en 30 secondes et 2 minutes 30 secondes.
 - dans 2 cas, il s'est agi d'une élévation tardive à la septième et huitième minute.
- C) Le test a été limité dans 2 cas, c'est-à-dire que l'on a observé une élévation de la pression systolique égale à 20 mm Hg.

DISCUSSION

Il est à remarquer, pour les tests positifs, que l'élévation de la pression systolique enregistrée pour une dose de 1000 microg. de Tyramine est très inférieure à celle qui fut enregistrée, après injection de la même dose, dans les cas de phéochromocytome, par ENGELMAN et SJOERDSMA.

Quant à la plus forte élévation observée, qui est de 44 mm Hg, elle est intervenue après un temps de latence trop long pour qu'on puisse la retenir, alors que la Tyramine a cessé d'agir.

Sur les 49 tests pratiqués, il a été enregistré 5 tests faussement positifs.

Pour 4 d'entre eux, il s'agit d'hypertension artérielle essentielle. Des dosages d'acide vanyl-mandélique et de catécholamines faits avant le test étaient normaux et d'autre part, l'artériographie avait éliminé toute tumeur abdominale.

Dans l'autre cas, il s'agissait d'une pyélonéphrite chronique unilatérale s'accompagnant d'hypertension artérielle.

Il faut en outre invoquer une autre cause d'erreur possible : en effet, un taux d'angiotensine circulante élevé est capable de potentialiser l'effet presseur de la Tyramine. C'est ce qu'ont montré, par leur étude, les auteurs japonais TADEDA, NAKAJUNA et VEDA.

Il semblerait qu'une sténose de l'artère rénale puisse donc être responsable d'un test faussement positif.

Deux examens complémentaires sont importants à considérer : l'artériographie rénale et le dosage de la rénine.

Enfin, une dystonie neurovégétative importante peut entraîner une deuxième cause d'erreur. C'est dans ce cas-ci qu'il est indispensable de faire une injection placebo (à la suite de laquelle on notera déjà une élévation notable mais inconstante de la pression systolique) et de pratiquer le test dans le plus grand calme. Ce diagnostic est très délicat à cause de sa grande similitude avec le tableau clinique du phéochromocytome.

CONCLUSION

Le diagnostic de phéochromocytome ne peut se faire qu'avec une série d'arguments à la fois :

- cliniques
- biologiques : dosage urinaire de la V.M.A., des catécholamines et de leurs métabolites,
- expérimentaux : tests pharmacologiques.

Le test à la Tyramine est sans aucun doute un test facile à pratiquer et en même temps dépourvu de danger. Par ce fait même, il est d'un grand intérêt diagnostique chez les malades fatigués

ou lorsque la tension artérielle de base est trop élevée. Il peut être pratiqué systématiquement dans tout bilan d'hypertension artérielle.

Bien que présentant de nombreux avantages, il faut reconnaître que sa spécificité ne semble pas aussi rigoureuse que ne le laisseraient entendre les expérimentations faites par ENGELMAN et SJOERDSMA.

Il ne peut donc pas être à lui seul un test diagnostique mais seulement un argument supplémentaire pouvant conduire au diagnostic de phéochromocytome.

Il semble qu'il faudrait être plus exigeant sur les critères de positivité, à savoir que l'élévation de la tension artérielle pour la dose de 1000 microg. soit précoce et franche, comme l'ont montré ENGELMAN et SJOERDSMA. En effet, dans 5 cas de phéochromocytome, ils ont obtenu une élévation moyenne de 42 mm Hg et cela dans un délai de 2 minutes.

Les observations rapportées ci-dessus ont permis de regrouper environ 200 malades atteints d'hypertension artérielle.

Les uns étaient atteints d'hypertension artérielle essentielle, les autres d'hypertension artérielle d'origine rénale ou extra-rénale et enfin de phéochromocytome.

Ces malades étaient ainsi répartis ;

- 25 malades dans le service de Mr le Professeur HERBEUVAL,
- 20 malades dans le service de Mr le Professeur LEGRAIN,
- 55 malades dans le service de Mr le Professeur MILLIEZ,
- 46 malades dans le service de Mr le Professeur MORNEX,
- 49 malades dans le service de Mr le Professeur SUC.

Les résultats obtenus après une injection de Tyramine peuvent être contestés et nous sommes obligés de considérer que ce nouveau test n'est pas sans poser un certain nombre de problèmes.

Ainsi sa spécificité semble moins certaine que ne le disent ENGELMAN et SJOERDSMA puisque les études faites dans les services hospitaliers considérés font état de tests faussement positifs et cela chez des malades où la possibilité d'un phéochromocytome avait été formellement écartée.

Onze tests faussement positifs ont été enregistrés sur les 200 cas considérés. Ainsi, dans le service de Monsieur le Professeur SUC, sur 49 sujets, 5 tests faussement positifs ont été enregistrés. Il n'y avait en effet aucun cas de phéochromocytome, ce qui donne un pourcentage d'erreur important. Il faut donc nuancer l'opinion que l'on peut porter à l'égard du test à la Tyramine et ne pas lui accorder une confiance absolue.

Des résultats semblables ont été trouvés par THURM et ses collaborateurs :

sur 102 sujets étudiés, 7 résultats faussement positifs furent enregistrés.

SHEPS et MAHER semblent donner l'étude la plus préci-

se du test à la Tyramine. Ils comparent les résultats dus à une injection de Tyramine à ceux du test au froid.

Il semble qu'il faudrait être plus exigeant sur les critères de positivité, c'est-à-dire que l'élévation pour la dose de 1000 microg. de Tyramine soit franche et précoce.

Si la spécificité du test à la Tyramine peut être contestée, sa sensibilité ne paraît pas non plus évidente. Les résultats faussement négatifs chez des sujets atteints de phéochromocytome confirmé ont été rapportés.

Ainsi Monsieur le Professeur MORNEX note que sur 4 phéochromocytomes vrais, 2 seulement donnèrent une réponse franchement positive, alors que les 2 autres tests étaient négatifs.

La même erreur se produisait dans le cas d'un phéochromocytome atypique et dans le cas d'un phéochromocytome en voie d'extinction.

Ces données recoupent celles de POUTASSE et GIFFORD ainsi que celles de SHEPS et MAHER. Ceux-ci pensent que la réponse à la Tyramine des malades atteints de phéochromocytomes est nettement plus faible que ne l'indiquent ENGELMAN et SJOERDSMA, et légèrement supérieure seulement à la réponse des sujets n'ayant pas de phéochromocytome. Bien que certaines observations aient été faites dans des conditions physiopathologiques particulières, ces circonstances atténuantes n'empêchent pas de dire qu'il est impossible d'éliminer le diagnostic de phéochromocytome devant un test à la Tyramine négatif.

Tous les auteurs s'accordent à penser que la tolérance au test à la Tyramine est bonne, et que dans l'ensemble les inconvénients et les dangers sont bien moindres que ceux du test à l'Histamine.

Nous constatons que les tests pharmacologiques peuvent aussi bien donner des résultats faussement positifs que faussement négatifs. Il est donc indispensable de les employer en complément des tests chimiques, lorsque ceux-ci ne sont pas formels quant au résultat.

Nous pouvons donc conclure avec Monsieur le Professeur MILLIEZ et Monsieur le Professeur Agrégé TCHERDAKOFF que : "le test de stimulation à la Tyramine, moins dangereux que le

test à l'Histamine, avait été proposé, mais se trouve actuellement sur le point d'être abandonné du fait de sa trop grande infidélité.

Le diagnostic de phéochromocytome repose essentiellement sur le dosage des catécholamines urinaires et de leurs métabolites. Ces dosages peuvent être faits soit par colorimétrie ou par fluorimétrie. Si l'on dispose des dosages de catécholamines et de leurs dérivés et qu'ils ne laissent pas de place au doute, recourir aux autres tests est inutile".

CONCLUSION

Toutes les observations colligées dans ce travail mettent en évidence la relative simplicité du test à la Tyramine et la grande tolérance, ce qui en fait l'intérêt chez les malades fatigués ou dont la tension artérielle de base est trop élevée.

Le Docteur ENGELMAN a mis en évidence l'hy~~persen~~sibilité des sujets atteints de phéochromocytome, mais les résultats obtenus au cours des différentes expérimentations nous amènent à nuancer notre opinion à l'égard de ce test. En effet, si dans certains services comme ceux de Monsieur le Professeur LEGRAIN de Monsieur le Professeur HERBEUVAL, le test n'a pas donné de résultats faussement positifs, il n'en a pas été de même dans les services de Monsieur le Professeur MILLIEZ, de Monsieur le Professeur MORNEX, et de Monsieur le Professeur SUC.

On a pu constater que certains produits étaient une source d'erreur ; aussi est-il indispensable de prendre certaines précautions avant de pratiquer ce test, de connaître et même d'arrêter les traitements antérieurs pouvant perturber les résultats afin d'éliminer au maximum les causes d'erreur.

Le test à la Tyramine n'est pas le test provocateur idéal dans le phéochromocytome puisqu'il a été mis en défaut à plusieurs reprises, et il ne saurait être question d'éliminer le diagnostic de phéochromocytome devant un test à la Tyramine négatif. Il ne peut donc être qu'un argument supplémentaire pouvant mener au diagnostic.

Le test à l'Histamine, nous l'avons vu, présente de nombreux dangers et sa contrindication chez les sujets atteints de maladies coronariennes ou d'asthme en diminue l'emploi.

Le test à la Tyramine ne semble pas donner de meilleurs résultats que celui à l'Histamine mais sa grande tolérance permet de le pratiquer avant le précédent et de n'employer l'Histamine qu'en dernier recours.

Les tests chimiques, pharmacologiques dont nous avons parlé donnent des résultats faussement positifs aussi bien que faussement négatifs.

Le diagnostic de phéochromocytome demeure difficile. Il ne saurait s'effectuer sans une association de l'analyse des catécholamines urinaires et plasmatiques et de tests pharmacologiques tels que le test à la Tyramine ou le test à l'Histamine.

Ainsi il est indispensable de faire en premier lieu le dosage des catécholamines et d'employer ensuite, dans le doute, les tests pharmacodynamiques.

On l'emploiera si l'on se trouve dans l'impossibilité d'obtenir des dosages hormonaux ou si les catécholamines ont donné des maxima à plusieurs reprises.

Le test à la Tyramine peut donc être inclus dans la série des tests provocateurs pour le diagnostic du phéochromocytome, mais il ne saurait en aucun cas constituer à lui seul une épreuve de base du diagnostic.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) ENGELMAN K., SJOERDSMA A.
A new test for pheochromocytoma. Pressor responsiveness to Tyramine.
J.A.M.A. 189 81.86, 1964
- 2) WEIL MALHERBE H.
The fluorimetric estimation of catecholcompounds by the ethylenediamine condensation method.
Pharmacol. Rev. 11, 278-288, 1959
- 3) PEYRIN Mme L.
Dosage des catécholamines urinaires.
Méthode fluorimétrique.
Rev. Franc et Clin. Biol. 9, 1096-1099, 1964
- 4) MORNEX R., PEYRIN Mme L., GIBAUD Mme A., PELLET M.
Epreuve d'adrénalinurie provoquée dans les affections thyroïdiennes.
Ann. Endocrinologie 25, 323-324, 1964
- 5) BRAVERMAN L.E., SULLIVAN R.M., ARKY R.A.,
ENGELMAN K., THURM R.
Tyramine test for pheochromocytoma in thyrotoxicosis
J. Clin. Endocr. Metab. 25, 1134-1135, 1965
- 6) POUTASSE E.F., GIFFORD R.W.
Pheochromocytoma
Prog. Cardio. Disease 8, 235-252, 1965
- 7) THURM R.H., HEIDENBERG W.J., HERRON G.R., LAU S.H.
Evaluation of the Tyramine test in hypertensive
J.A.M.A. 196, 613-616, 1966
- 8) CAQUET R.
Les phéochromocytomes
Science Médicale Pratique - Mars 1966

- 9) Spurious elevation of urinary catecholamines during therapy
with alpha-methyl dopa
J.A.M.A. 182 (4) 493-495, 1962
- 10) GUEDON J., LEROUX C., ROBERT, LEGRAIN M.
Etude critique du test de perfusion à l'angiotensine
Path. Biol. Vol 16- N.9-10, 1968
- 11) Pheochromocytoma : current concepts of Diagnosis
Annals int. med., 1966
- 12) LOUIS W.J. and DOYLE A.E.
The Tyramine test for pheochromocytoma
M.J. Australia 1. 1023-1026, May 20, 1967
- 13) Diagnostic tests for Pheochromocytoma
J.A.M.A. Vol. 195 N. 4, Jan. 24, 1966
- 14) FRAENKEL F.
Arch. Path. Anat. p. 244-263 (1886)
- 15) LABRE, TINEL M., DOUMER
Crises solaires et hypertensions paroxystiques en rapport avec une tumeur surrénale
- 16) KAYSER Ch.
Physiologie
Flammarion édit. Paris 1963
- 17) STUDNITZ W. et JANSON A.
Chemistry and Pharmacology of catecholamine secreting tumors
Pharmacol. Rev. 1966
- 18) TCHERDAKOFF Ph., FENDLER J.P., SAFAR M., CORVOL P.
et MILLIEZ P.
Les examens complémentaires (en dehors de la radiologie) dans l'étude des malades atteints d'hypertension artérielle.
Revue du Praticien, p. 163, Janvier 1969
- 19) GUEDON J.
Formes étiopathogéniques de l'hypertension artérielle
Revue du Praticien p. 189, janvier 1969
- 20) TCHERDAKOFF Ph. et MILLIEZ P.
L'Hypertension artérielle maligne.
Revue du Praticien, p. 201, Janvier 1969
- 21) WARTER J. et STORCK D.
Catecholamines et H.T.A.
Science Médicale Pratique, Mars 1966

- 22) HORWITZ
Monoamine Oxidase Inhibitors, Tyramine and Cheese
J.A.M.A. 1964
- 23) BURN and RAND
Action of sympathomimetic Amines in animal treated
with Reserpine
- 24) ANN HEART J.
A critical review of diagnostic tests for pheochromocytoma
1967 - 73 (1) 129-133
- 25) SHELDON, G., SHEPS M.D., and FRANK T., MAHER M.D.,
Comparison of Histamine and Tyramine Hydrochloride
tests in the diagnosis of Pheochromocytoma
J.A.M.A. 195, N. 4, p. 265-267 - 1966
- 26) THE LANCET
Difficulties in chemical diagnosis in pheochromocytoma
Nov. 7, 1964
- 27) DHAWAN K.N., GUPTA G.P., DIXIT K.S. and CHANDRA O.M.
An analysis of the central vasomotor action of Tyramine
Pharmacodyn. Arch. Int. 155, N. 1, 1965
- 28) Diagnostic des Phéochromocytomes
La Presse Médicale
7 décembre 1968
- 29) HAZARD JEAN
Nouvelles données sur les Phéochromocytomes
Cah. Coll. Med. Hôp. Paris 1965 6 (5) 325-335.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION	Pages 13
II - EXPOSITION DES ESSAIS :	
A - de Monsieur le Professeur HERBEUVAL	- 39
B - de Monsieur le Docteur GUEDON	- 43
C - de Monsieur le Professeur MILLIEZ et de Monsieur le Professeur Agrégé TCHERDAKOFF -	45
D - de Monsieur le Professeur Agrégé MORNEX	- 55
E - de Monsieur le Professeur Agrégé SUC	- 59
III - SYNTHESE DES RESULTATS	- 63
IV - CONCLUSION	- 67

LE RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS

- ROCHE -

LE DOYEN de la FACULTE de MEDECINE de PARIS

- BROUET -

LE PRESIDENT de THESE

Monsieur le Professeur MILLIEZ

Vu et Permis d'imprimer
Paris, le 18 Avril 1969

SERMENT D'HIPPOCRATE

- - - - -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine,

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires,

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime,

Je ne permettrai pas que les considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient,

Je garderai le respect absolu de la vie humaine,

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité,

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père,

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

